

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**

**Ciclo XXVII**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/E1**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/21**

**PERDITE AEREE PROLUNGATE DOPO RESEZIONE POLMONARE**

**Presentata da: Dr. Vincenzo MICALI**

**Coordinatore Dottorato**

**Ch.<sup>mo</sup> Prof. Roberto Di Bartolomeo**

**Relatore**

**Ch.<sup>mo</sup> Prof. Sandro Mattioli**

**Esame finale anno 2015**

## PERDITE AEREE PROLUNGATE DOPO RESEZIONE POLMONARE.

Dott. V. Micali.

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Papardo Piemonte di Messina U.O.C di Chirurgia Toracia

Direttore Dott. G. Casablanca

### ***Introduzione***

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più diagnosticate dal 1985 [Youlden, Cramb, Baade, 2008] e rimane ancora oggi la causa più frequente di morte cancro-correlata nel mondo. Una resezione polmonare anatomica completa continua ad essere il cardine della terapia per il tumore non a piccole cellule.

Perdite aeree prolungate (PAL) sono la più comune complicanza dopo una chirurgia polmonare e sono state riportate con un'incidenza compresa tra il 3-26%, simile sia nelle resezioni polmonari per via toracotomica sia in quelle per via toracoscopica.

Fattori di rischio descritti sono scissure interlobari incomplete, patologie polmonari sottostanti (come enfisema, fibrosi, tubercolosi o neoplasie), aderenze pleuriche, pazienti anziani (>75 anni) e bassa capacità di diffusione.

Perdite aeree prolungate sono responsabili di un aumento dei tempi di mantenimento dei drenaggi pleurici associata a dolore postoperatorio maggiore, ospedalizzazione prolungata, aumento dei costi sanitari, incrementato rischio di polmoniti ed empiema e diminuzione della mobilità postoperatoria.

Lo sviluppo di strumentazione all'avanguardia e di nuove tecniche chirurgiche (es. tecniche 'fissureless', suture meccaniche rafforzate, tendaggio pleurico) ha contribuito a ridurre l'incidenza di queste complicanze.

Considerando l'alto impatto clinico e socio-economico di queste problematiche, è stata inoltre sviluppata una varietà di complementari naturali e materiali sintetici (es. sigillanti fibrinici, superfici collagene, colle sintetiche) molto utili nella gestione delle perdite aeree.

E' stato visto, infatti, che l'utilizzo di sigillanti chirurgici riduce le perdite aeree postoperatorie e il tempo di mantenimento dei drenaggi toracici, anche se non sempre associato ad una diminuzione effettiva dei tempi di degenza.

Scopo dello studio è stato stabilire se un'attenta prevenzione chirurgica (sezione quanto più possibile anatomica delle scissure mediante suturatrici meccaniche) e l'ausilio di sigillanti sempre più efficaci possano ridurre e quasi azzerare le perdite aeree, con conseguente minore morbidità e minore durata del tempo medio di degenza postoperatoria.

### ***Perdite aeree prolungate (PAL) e fattori di rischio***

Perdite aeree in seguito ad un intervento chirurgico maggiore polmonare sono ancora un'evenienza frequente, tale da prolungare la degenza ospedaliera e incrementare i costi sanitari.

Inoltre bisogna sempre tenere in considerazione che la persistenza di perdite aeree parenchimali e di spazio pleurico residuo può promuovere lo sviluppo di numerose gravi complicanze, in particolare infezioni pleuro-polmonari.

Non c'è ancora pieno accordo sulla definizione esatta di PAL (prolonged air leak): sono definite come la perdita d'aria da parte del tessuto polmonare residuo dopo la quarta, la quinta, la settima o la decima giornata, a seconda delle varie classificazioni. L'incidenza, che si aggira intorno al 3-26% [Abolhoda, Liu, Brooks, e Burt, 1998], è stata riportata da numerosi studi in una popolazione eterogenea di pazienti sottoposti a intervento chirurgico toracico per patologie polmonari benigne e maligne.

Considerando che la resezione anatomica radicale polmonare rimane tutt'oggi il cardine della terapia per il tumore non a piccole cellule, lo sviluppo di perdite aeree prolungate è una complicanza molto frequente che il chirurgo toracico si trova a dover affrontare ogni giorno.

Provocano un aumento del tempo di mantenimento di drenaggio pleurico, associato a

dolore e immobilizzazione, aumentato rischio di sviluppo di pneumotorace, di infezioni, di fistole broncopleuriche e, conseguentemente, un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione, incrementando così i costi sanitari.

Fattori di rischio multipli sono stati descritti, ma predire quali pazienti svilupperanno PAL rimane ancora arduo. Di sicuro determinare la prevalenza delle perdite aeree, identificarne i fattori di rischio, caratterizzare la loro durata e valutarne l'importanza clinica, potrebbe portare ad approcci più selettivi, capaci di diminuire il verificarsi di complicanze.

Le variabili considerate normalmente negli studi sono il sesso, l'età del paziente, toracotomia open vs toracosopia video-assistita, resezioni anatomiche vs resezioni wedge, presenza di aderenze pleuriche, prove di funzionalità respiratoria e l'equipe chirurgica [Lee, Hanley, Robineau, Sirois, Mulder, e Ferri, 2011; DeCamp, Blackstone, Naunheim, Krasna, Wood, Meli, McKenna, NETT Research Group, 2006].

Per identificare i fattori che possano predire il rischio di PAL, sono state eseguite svariate analisi di queste variabili: si è evidenziato che toracotomie open, resezioni anatomiche, la presenza di aderenze pleuriche al momento dell'intervento, ridotti parametri di FEV1 e di DLCO sono associati ad un rischio maggiore di sviluppo di perdite aeree prolungate. Cerfolio [2002] aggiunge pure il genere maschile. Brunelli et al. nel loro "Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy" hanno analizzato retrospettivamente 588 pazienti operati di lobectomia polmonare dal gennaio 1995 al giugno 2003. Analisi statistiche approfondite hanno dimostrato che fattori prognostici indipendenti di perdite aeree prolungate sono principalmente un ridotto volume predetto espiratorio forzato al 1 secondo, la presenza di aderenze pleuriche e le resezioni polmonari superiori. Ferguson et al. [Ferguson, Little, Rizzo, Popovich, Glonek, Leff, Manjoney, e Little, 1988] hanno dimostrato, in un campione di 237 soggetti, che la capacità di diffusione di monossido di carbonio del polmone (DLCO) è uno dei più importanti predictors di morbidità dopo resezione polmonare.

Lo studio prospettico di Stolz [Stolz, Schutzner, Lischke, Simonek, e Pafko, 2005] ha coinvolto 134 pazienti sottoposti a lobectomia polmonare.

Sono state considerate variabili preoperatorie (età, sesso, BMI, FEV1, FVC, FEV1/FVC ratio) e variabili post-operatorie (durata dei drenaggi toracici, tipologia di intervento, stato delle scissure polmonari, altre complicanze cardiopolmonari e la durata della degenza).

PAL sono state diagnosticate in 13 pazienti (9,7 %) con una loro durata intorno a  $10,4 \pm 3,2$  giorni (range 7-17 giorni).

Rice [Rice, e Kirby, 1992] ha riportato perdite aeree prolungate per più di 7 giorni in 30 pazienti su 197 (15,2 %). Keagy ha dimostrato perdite aeree prolungate nel 4,3 % su 369 lobectomie, Venuta [Venuta, Rendina, De Giacomo, Flaishman, Guarino, Ciccone, e Ricci, 1998] solo nel 4 % dei casi.

Comparando tutte le resezioni polmonari, non ci sono evidenti differenze tra i vari tipi di lobectomia e lo sviluppo di PAL.

È stato invece dimostrato come pazienti affetti da BPCO abbiamo un rischio maggiore di sviluppo di perdite aeree prolungate, a causa dell'aumentata resistenza al flusso aereo e ai cambiamenti nella citoarchitettura parenchimale.

In Periquet [Periquet, e Poncelet, 2005] e Rice [Rice, Okereke, e Blackstone, 2002] i gruppi sottoposti a rischio maggiore sono le persone anziane, pazienti affetti da BPCO e tutti quelli che hanno fattori di rischio generali come diabete mellito o in terapia con corticosteroidi. È stato inoltre sottolineato il ruolo delle lobectomie polmonari superiori e della lung volume reduction surgery per enfisema a stadio severo nell'incrementare questo rischio.

Abolhoda [Abolhoda, Liu, Brooks, e Burt, 1998] ha condotto uno studio su 100 pazienti sottoposti a lobectomia polmonare superiore destra e linfadenectomia ilo-mediastinica per tumore non a piccole cellule.

Dati clinici preoperatori, intraoperatori e postoperatori sono stati misurati e analizzati per determinare i fattori associati a sviluppo di perdite aeree prolungate.

PAL sono state la complicanza prevalente (25,5% dei casi) con una media compresa tra  $12,1 \pm 5,3$  giorni.

Pazienti con PAL hanno una degenza ospedaliera media significativamente maggiore (11 giorni vs 7 giorni.  $p = 0,0001$ ).

Noritaka e Isowa hanno studiato retrospettivamente 138 pazienti sottoposti a lobectomia o segmentectomia polmonare per analizzare il significato dei vari fattori di rischio preoperatori.

Dividendo in due gruppi i pazienti con PAL (25 pazienti = 18,1 %) da quelli che invece non hanno mostrato perdite aeree (113 pazienti = 81,9%), è stato evidenziato come la maggior parte degli appartenenti al gruppo PAL soffrisse di diabete mellito.

Lo stato nutrizionale preoperatorio è stato associato a complicanze post operatorie [Jagoe, Goodship, e Gibson, 2001].

Storia personale di calo ponderale, il livello di albumina sierica e il BMI mostrano una correlazione stretta con la morbidità in pazienti sottoposti a toracotomia per neoplasia polmonare.

Uno studio italiano condotto all'Istituto Europeo Oncologico da Petrella [Petrella, Rizzo, Radice, Borri, Galetta, Gasparri, Solli, Veronesi, Bellomi, e Spaggiari, 2011] ha scelto di investigare la quantificazione tomografica (TC) dell'enfisema come predittore delle perdite aeree prolungate dopo lobectomia polmonare standard, e di identificare i fattori di rischio preoperatori, per cercare di mettere in atto strategie di valutazione valide prima di un intervento.

La potenziale applicazione clinica potrebbe essere quella di preventivare strategie chirurgiche ed anestesilogiche mirate, basate sulla dissezione delicata delle scissure con l'aggiunta di sigillanti profilattici e ventilazione protettiva per evitare possibili barotraumi.

Caratteristiche clinico-patologiche (sesso, età, stato delle perdite aeree, sito chirurgico, T.I.P.O., istologia, staging, grading) sono state analizzate e rapportate alle variabili TC e spirometriche.

La popolazione presa come campione è stata di 121 pazienti. È stato dimostrato che perdite aeree prolungate sono significativamente più frequenti negli uomini e significativamente maggiori per gli interventi in emitorace destro.

Si è visto quindi che il sesso, il sito chirurgico così come l'età siano importanti fattori di rischio per PAL.

Il team di fisioterapisti respiratori dovrebbe sviluppare un piano d'intervento specifico dalla prima giornata postoperatoria per ridurre il rischio addizionale di perdite aeree prolungate utilizzando procedure di incentivamento, evitando di provocare il riflesso tussigeno ed esercizi respiratori forzati.

I risultati dello studio suggeriscono che la stima del grado di enfisema tramite tomografia computerizzata sia un effettivo predittore di perdite aeree prolungate. Indicano anche che i test di funzionalità respiratoria non sono altrettanto accurati nel predire quali pazienti siano ad alto rischio, infatti scansioni TC hanno sensibilità maggiore (84,5 % vs 69 %). Brunelli [Brunelli, Varela, Refai, Jimenez, Pompili, Sabbatini, e Aranda, 2010, A scoring system to predict the risk of prolonged air leak after lobectomy] ha proposto un sistema a punteggio in grado di predire il rischio incrementato di sviluppo di PAL in seguito a lobectomia polmonare. Questo score potrebbe essere utile nell'identificare i pazienti ad alto rischio nei quali adottare strategie intraoperatorie profilattiche adeguate.

L'incidenza di PAL nella popolazione presa come campione è stata del 13 % (87 casi su 685 totali).

Le variabili predittive e gli score scelti sono i seguenti:

- età > 65 anni (1 punto)
- presenza di aderenze pleuriche (1 punto),
- volume espiratorio forzato al 1° secondo < 80 % (1,5 punti)
- Indice di massa corporea (BMI) < 25,5 kg/m<sup>2</sup> (2 punti)

I pazienti sono stati divisi in quattro classi a seconda degli score complessivi, che sono significativamente associati all'incremento del rischio di sviluppo di PAL.

Tecniche intraoperatorie per la gestione delle perdite aeree

Molteplici sono state le discussioni, negli anni, sull'opportunità di utilizzare nuove tecniche intraoperatorie per minimizzare le perdite aeree dopo chirurgia polmonare.

La letteratura accademica analizza questa tematica da molti anni pertanto il materiale a disposizione e oggi giorno particolarmente numeroso.

Dalle tecniche operatorie maggiormente utilizzate fino ad arrivare all'uso di sigillanti ci permettono di valutare i due principali percorsi da intraprendere all'interno di una sala operatoria per diminuire la comparsa di perdite aeree.

## ***Tecniche chirurgiche***

### *Tecniche “fissureless”*

La dissezione delle scissure per l'accesso all'arteria polmonare nelle lobectomie può incrementare l'incidenza di PAL nel periodo post operatorio; evento influenzato da varie tecniche chirurgiche adottate.

Lobectomie effettuate con tecnica “fissureless” permettono di ovviare il problema della divisione delle scissure utilizzando le suturatrici meccaniche nella divisione dei lobi solo dopo aver sezionato gli elementi vascolari e il bronco.

Nel 2003 Nomori et al. hanno pubblicato un articolo fondamentale per lo sviluppo della tecnica fissureless, descrivendo la procedura per lobectomie in pazienti con scissure incomplete o largamente fuse.

Utilizzando questa tecnica Gomez-Caro [Gomez-Caro, Roca Calvo, Lanzas, Chau, Cascales, e Parrilla, 2007] ha studiato 119 pazienti per valutare il diverso impatto sull'outcome, sulle perdite aeree e sulla durata della degenza ospedaliera, dopo l'utilizzo di suturatici meccaniche sulle scissure incomplete.

E stato utilizzato un approccio standard tramite toracotomia in quinto spazio intercostale, con risparmio del muscolo dentato anteriore.



I pazienti sono stati separati a seconda della presenza di scissure complete o incomplete; quelli che presentavano scissure fuse o parzialmente fuse sono stati divisi ulteriormente nelle seguenti categorie:

Gruppo A = 32 pazienti sottoposti a resezione polmonare (lobectomia, bilobectomia) con trattamento tradizionale delle scissure, usando l'elettrocoagulatore o dissezione del parenchima per via smussa.

Una volta identificata e legata l'arteria polmonare, viene utilizzata una suturatrice meccanica per dividere le scissure incomplete; il bronco lobare viene diviso per ultimo.

Gruppo B = 31 pazienti sottoposti a tecnica fissureless come descritto da Nomori nel 2003.

Alla fine di ogni intervento è stato posizionato un solo drenaggio da 28 Fr connesso ad una cassetta di raccolta tenuta a bassa aspirazione (15-20 cm H<sub>2</sub>O).

Le perdite aeree sono state misurate giornalmente e classificate come:

- nessuna perdita aerea
- perdite in espirazione forzata (sotto i colpi di tosse)
- perdite sotto normale espirazione

L'incidenza di perdite aeree prolungate è risultata significativamente più alta nei pazienti con scissure incomplete, sia gruppo A sia gruppo B.

Inoltre una quota maggiore di perdite aeree è stata riscontrata nei pazienti del gruppo A, cioè quelli trattati con tecnica tradizionale.

Le perdite aeree in prima e seconda giornata post operatoria sono risultate nettamente minori nel gruppo B.

La durata della degenza ospedaliera e la media dei giorni di mantenimento dei drenaggi è risultata lievemente minore nel gruppo B.

Un totale di 30 pazienti sottoposti a lobectomia polmonare per neoplasia polmonare che presentavano scissure lobari assenti o incomplete è stata studiata e randomizzata in tre differenti gruppi da Venuta et al nel 1998:

Nel gruppo A le scissure sono state completate con una suturatrice meccanica GIA rafforzata con pericardio bovino.

Nel gruppo B sono state utilizzate solamente suture TA 55.

Nel gruppo C gli autori hanno usato la tecnica tradizionale con cauterizzazione, clamp e fili di sutura.

In tutti i gruppi l'identificazione dei piani interlobari è avvenuta in modo analogo: le scissure sono state completate dopo l'isolamento dei vasi polmonari lobari e un'iniziale dissezione dei bronchi.

Le perdite aeree postoperatorie sono perdurate per  $2 \pm 0.94$  giorni (gruppo A),  $5.3 \pm 2$  (gruppo B) e  $5.3 \pm 1.7$  (gruppo C).

La media delle giornate di degenza ospedaliera è risultata di  $4.4 \pm 0.96$  giorni (gruppo A),  $7.8 \pm 2.14$  (gruppo B) e  $7.2 \pm 1.5$  (gruppo C).

Nel gruppo A perdite aeree prolungate sono arrivate alla terza giornata postoperatoria; nel gruppo B sono continuate fino al 9° giorno in due pazienti, così come nel terzo gruppo.

Due complicanze relative all'uso del pericardio bovino (infezioni superficiali di ferita) sono state registrate nel primo gruppo.

La differenza tra i diversi gruppi è risultata statisticamente significativa in termini di durata delle perdite aeree postoperatorie e della degenza ospedaliera.

### *Suture meccaniche rinforzate (buttress staple)*

Le suture meccaniche agevolano l'opera del chirurgo per l'approssimazione dei tessuti, le resezioni atipiche, le divisioni delle scissure, per ampie escissioni tissutali e nella riduzione di volume polmonare (LVRS) standardizzando la sezione e la sutura.

Il rafforzamento (buttress) delle suture con vari materiali è una strategia utilizzata con lo scopo di limitare le perdite aeree in pazienti con parenchima polmonare particolarmente fragile.

E stato inoltre calcolato che il costo aggiuntivo del rinforzo della linea di sutura è compensato dall'efficacia nel ridurre le perdite d'aria e conseguentemente dalla riduzione della durata del ricovero.

Il materiale di rinforzo ideale dovrebbe possedere alcune proprietà:

- facilita d'uso
- biocompatibilità
- combinazione di flessibilità e forza
- ermeticità
- buon rapporto costo-efficacia

Diversi materiali sono stati proposti per il rinforzo delle linee di sutura, senza però evidenza di un chiaro vantaggio; i due materiali più comunemente usati per questo rafforzamento sono il pericardio bovino e il politetrafluoroetilene espanso (ePTFE).

Pericardio bovino e ePTFE hanno caratteristiche simili. Entrambi i materiali sono inerti e non biologici. Non sono stati segnalati aumenti del rischio di infezione pur essendo materiali estranei.

All'analisi istologica a distanza, il pericardio bovino è risultato essere grossolanamente intatto anche se deformato, senza evidenza di degrado o calcificazione delle fibrille di collagene. La capsula fibrosa prodotta è risultata statisticamente più sottile di quella osservata con la ePTFE.

Inoltre nel gruppo trattato con ePTFE si sono registrate aderenze fibrose pleuriche, evento raro con il pericardio bovino.

Nonostante le possibili complicanze messe in evidenza, tutti i risultati della letteratura indagata sembrano raccomandare l'uso routinario di questi dispositivi di rafforzamento delle linee di sutura, in modo particolare sui pazienti considerati a rischio di perdite d'aria postoperatorie.

Gia Hazelrigg et al. nel 1997 avevano rilevato che l'utilizzo del pericardio bovino potesse diminuire le perdite aeree: nel loro studio 123 pazienti, sottoposti a riduzione polmonare di volume per via toracoscopia, sono stati randomizzati in un gruppo

destinato a ricevere trattamento con suturatrici meccaniche rinforzate con pericardio bovino e in un altro con normali stapler.

I due gruppi erano paragonabili per rischio pre-operatorio e gravità del loro enfisema. Le complicanze post-operatorie sono risultate identiche nei due gruppi riguardo allo sviluppo di polmonite, empiema ed infezione di ferita; tuttavia c'è stata una differenza significativa nella durata delle perdite aeree.

I pazienti che hanno ricevuto le linee di sutura rinforzate con pericardio hanno rimosso i drenaggi 2,5 giorni dei pazienti sottoposti alle tecniche tradizionali e di conseguenza sono stati dimessi dall'ospedale in media 2,8 giorni prima.

Le spese ospedaliere totali sono risultate tuttavia paragonabili nei due gruppi dato che la minor durata della degenza ospedaliera è stata compensata dal costo del pericardio bovino.

L'uso di linee di sutura rafforzate con pericardio bovino ha portato nel tempo ad un'eccessiva reazione tissutale, generando un granuloma; l'infiammazione ha poi invaso la parete toracica, coinvolgendo la pleura e i muscoli intercostali, producendo dolore intenso.

Si tratta però di reazioni avverse piuttosto isolate, dato che i risultati positivi ottenuti con le suturatrici meccaniche rafforzate vengono ampiamente confermati dai numerosi studi presenti in letteratura.

In uno studio di Miller et al. nel 2001 su 80 pazienti sottoposti a resezione polmonare, assegnati ad un treatment group (40 pazienti) e ad un gruppo controllo (40 pazienti) non sono state evidenziate differenze statistiche nella durata della terapia intensiva postoperatoria (1,5 giorni nel gruppo controllo rispetto a 1,6 giorni del gruppo buttressed).

Stessi risultati sono stati registrati per la durata dell'ospedalizzazione, la durata di mantenimento dei drenaggi toracici e durata delle stesse perdite aeree, giungendo alla conclusione che non ci sia una significatività statistica nei risultati tra il gruppo sottoposto a resezione con linee di sutura rinforzate con pericardio bovino e i pazienti con suture semplici; la minima riduzione delle perdite aeree e del tempo di

mantenimento dei tubi toracici potrebbe portare ad un utilizzo del pericardio bovino probabilmente solo per numeri di pazienti decisamente maggiori rispetto quelli presi in esame.

L'uso di questi dispositivi ha comportato un miglioramento statisticamente significativo nella gestione delle perdite aeree rispetto all'approccio tradizionale.

La revisione della letteratura accademica ci permette di sottolineare i risultati positivi raggiunti nei numerosi trial clinico-sperimentali, nonostante non ci sia ancora uniformità di opinione circa il reale vantaggio economico di tale tecnica.

### *Pleural tenting*

Tutte le resezioni di parenchima polmonare possono provocare potenziali perdite d'aria. Queste si sigillano più rapidamente quando il danno parenchimale a livello della pleura viscerale è portato direttamente in apposizione alla pleura parietale favorendo la chiusura della soluzione di continuo.

Nei pazienti sottoposti a resezione polmonare, specialmente a lobectomia superiore con sviluppo di un ampio spazio aereo pleurico residuo, le due superfici pleuriche non si giustappongono. Ciò porta spesso a frustranti perdite aeree prolungate con aumento della morbidità e della durata dell'ospedalizzazione.

Una tecnica semplice, descritta inizialmente nel 1956 [Miscall, Duffy, Nolan, e Klopstock] ed elaborata da Miller, è la creazione di una ribattitura pleurica apicale: la pleura parietale viene scollata dalla fascia endotoracica e adagiata a contatto con il polmone in modo da affrontare le due superfici pleuriche, obliterando quindi lo spazio residuo intrapleurico.

Robinson [Robinson, e Presto, 1998] ha deciso di utilizzare questa tecnica su 48 pazienti sottoposti a lobectomia polmonare per neoplasia, suddividendoli in un gruppo A (lobectomia semplice. n = 20 pazienti) e in gruppo B (lobectomia con pleural tenting. n = 28 pazienti).

Tutte le lobectomie sono state effettuate attraverso un accesso toracotomico in quinto

spazio intercostale posterolaterale con tecnica muscle-sparing.

Dispositivi meccanici di sutura sono stati utilizzati per completare scissure fuse e per chiudere il bronco. Al termine della procedura il moncone bronchiale è stato immerso in soluzione salina e sottoposto a 30 cm H<sub>2</sub>O di pressione per testare le perdite aeree. Le caratteristiche dei vari pazienti non mostravano differenze significative.

Nella quasi totalità dei pazienti all'interno dei due gruppi sono state evidenziate falde d'aria libera all'apice a fine intervento, ma nei pazienti sottoposti a pleural tent la durata delle perdite aeree è risultata minore, così come la durata di mantenimento dei drenaggi e della degenza ospedaliera.

La tecnica di pleural tenting durante interventi di resezione polmonare maggiore sia una procedura sicura, molto utile nel ridurre la durata delle perdite d'aria e i costi di degenza.

## ***Sostanze sigillanti***

Un'ampia varietà di sigillanti chirurgici sono stati studiati e utilizzati in chirurgia toracica per cercare di ridurre le perdite aeree, per trattare le fistole bronco-pleuriche, per prevenire le fistole esofagee o per controllare il sanguinamento.

Un sigillante ideale dovrebbe incorporare un materiale sintetico, evitando così l'immunogenicità e i rischi di trasmissione di malattie associate all'utilizzo di materiali di origine umana o animale come i prodotti a base di fibrina o collagene.

Dovrebbe anche essere abbastanza forte da rimanere adeso alla superficie e resistere alle pressioni di un polmone insufflato a 30 o 40 cm H<sub>2</sub>O.

In ogni caso l'effettiva efficacia dei sigillanti, sintetici (Ita 1989; Nomori 1999; Nomori 2000; Otani 1999; Sabanathan 1993), composti da pool di plasma (Grunenwald 1989), da singolo donatore produttore di plasma (Matar 1990; Matteo 1990), o composti di fibrina insieme a prodotti di sintesi (Miyamoto 2003; Passage

2005; Potaris 2003) non è stata completamente confermata nei pazienti sottoposti a resezione polmonare.

Per valutare nei pazienti sottoposti a chirurgia toracica, se le tecniche standard di chiusura insieme ad un sigillante siano più efficaci delle sole tecniche standard, Belda-Sanchis et al. [Belda-Sanchis, Serra-Mitjans, Iglesias Sentis, e Rami, 2010] hanno pubblicato nel 2010 una review, confrontando l'efficacia dei sigillanti chirurgici maggiormente utilizzati in letteratura.

Gli outcome presi in considerazione sono stati la degenza media post-operatoria, morbidità e mortalità post-operatori, e il tempo di mantenimento dei drenaggi toracici. 1642 pazienti sono stati suddivisi, secondo tecniche di chiusura standard o per le stesse tecniche più un sigillante, e sono stati inseriti nell'analisi statistica finale.

La presenza di perdite d'aria è stata valutata durante l'intervento secondo la classificazione di Macchiarini, immergendo il parenchima polmonare in soluzione salina e ventilando il polmone (prova idropneumatica).

Nel postoperatorio invece le perdite d'aria sono state viste e misurate mediante camera di drenaggio ad acqua collegata a uno/due tubi toracici o utilizzando un dispositivo digitale collegato alla centralina dell'aspirazione del drenaggio toracico.

I risultati valutati nei diversi trial focalizzano l'attenzione principalmente sulla durata delle perdite aeree postoperatorie, sul giorno di rimozione dei drenaggi toracici e sulla durata della degenza ospedaliera.

In tre studi (Allen 2004; Anegg 2007; Tansley 2006) la durata della degenza ospedaliera è risultata significativamente ridotta nel gruppo di trattamento; i pazienti trattati sono stati dimessi il sesto giorno post-operatorio rispetto al settimo giorno per i pazienti del gruppo di controllo (Allen e Tansley), e al 6,2 giorni per il gruppo di trattamento rispetto a 7,7 giorni nel gruppo di controllo (Anegg). Gli altri studi non hanno trovato differenze statisticamente significative.

In quattro studi clinici, alcuni pazienti hanno sviluppato empiema. In uno di essi (Wong 1997), il 3% dei pazienti nel gruppo di controllo ha sviluppato empiema mentre non è stato evidenziato nessun caso nel gruppo di trattamento. Negli altri tre

studi, invece, solo i pazienti nel gruppo di trattamento hanno sviluppato empiema (3,8% Macchiarini; 6,78% Porte; 3% Wain). Non è stata descritta alcuna mortalità correlata all'uso di sigillanti.

Tre studi hanno trovato differenze statisticamente significative tra i pazienti del gruppo di trattamento e i controlli (Anegg 2007; Fabian 2003; Tansley 2006). La durata media per la rimozione del tubo toracico nel gruppo trattato è stata di 3,5 giorni (Fabian), 4 giorni (Tansley) e 5,1 giorni (Anegg) rispetto ai 5 giorni (Fabian e Tansley) e 6,3 giorni (Anegg) del gruppo di controllo.

Gli altri studi non hanno trovato alcuna differenza statisticamente significativa.

La durata media delle perdite aeree misurata in ore è risultata di 33,7 ore (Porte) e 30,9 ore (Wain) rispetto al gruppo controllo (63,22 ore Porte; 52,3 ore Wain). Ragionando in giorni, significa ridurre di quasi due giorni questa complicanza (1,1 giorni vs 3,7 giorni).

Differenze statisticamente significative tra i pazienti sottoposti a trattamento con sigillanti e il gruppo controllo sono risultate in due studi (Anegg 2007; Fabian 2003). Nel trial condotto da Fabian infatti, le percentuali di pazienti con perdite aeree persistenti sono state di circa il 2% nel gruppo trattato rispetto al 16% del gruppo di controllo.

Anegg invece ha evidenziato dati diversi: le percentuali erano rispettivamente del 24% e 32,46%.

In dodici trial (Allen 2004; Belboul 2004; Droghetti 2008; Fabian 2003; Lang 2003; Macchiarini 1999; Marta 2008; Mouritzen 1993; Porte 2001; Tansley 2006; Wain 2001; Wurtz 1992) una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati rispetto ai pazienti del gruppo di controllo ha mostrato netta diminuzione delle perdite aeree durante l'ospedalizzazione, portando ad una minore durata del mantenimento dei drenaggi toracici intercostali e quindi del dolore.

Questa riduzione delle perdite aeree nel postoperatorio non si è tradotta in una reale differenza significativa nella durata della degenza ospedaliera, tranne in tre studi



(Allen, Anegg, Tansley), ne vi sono state differenze nel tempo di mantenimento del drenaggio toracico, tranne in tre studi (Fabian, Anegg, Tansley).

In sintesi, in dodici trial clinici è stata dimostrata una riduzione delle perdite aeree statisticamente significativa nei soggetti trattati con sigillanti rispetto ai controlli.

Tuttavia, questo beneficio solo ha avuto un effetto sulla riduzione significativa della durata del ricovero ospedaliero in tre di loro (Allen 2004; Anegg 2007; Tansley 2006).

### *Colla di Fibrina*

L'uso di colla fibrinica in chirurgia toracica è stato sperimentato già dalla metà degli anni '70, come sigillante per perdite aeree polmonari e per il trattamento di pneumotorace ricorrente.

L'uso terapeutico di sigillanti di fibrina non si limita alla chirurgia toracica; più specialità chirurgiche lo hanno utilizzato in un modo o nell'altro, sia con tecniche a cielo aperto sia nelle procedure endoscopiche.

La colla di fibrina è un materiale chirurgico emostatico-adesivo, formato dalla combinazione di una soluzione concentrata di fibrinogeno e fattore XIII con una soluzione di trombina e calcio; il fine è quello di formare un coagulo, simulando la fase finale della cascata della coagulazione.

In alcuni preparati può essere presente anche un agente fibrinolitico per evitare la lisi del coagulo.

La colla di fibrina è formata da due componenti principali: fibrinogeno e trombina.

Questi vengono caricati in un sistema a doppia siringhe con una porta terminale comune.

La trombina, ad una determinata concentrazione, permette la conversione del fibrinogeno in fibrina. Soluzioni più concentrate di trombina producono coaguli di

fibrina in circa 10 secondi, mentre per soluzioni più diluite si può arrivare anche a 60 secondi.

In questo modo vengono bypassati sia i meccanismi intrinseci sia estrinseci della cascata, mentre il fattore XIII stabilizza i monomeri di fibrina del coagulo, mantenendo regolare la via fisiologica comune.

Considerando l'alto impatto dei sigillanti in chirurgia e dell'efficacia del fibrin glue, non stupisce che la letteratura in merito sia particolarmente ricca.

Fleischer et al. [Fleisher, Evans, Nelems, e Finley, 1990] hanno pubblicato uno dei primi studi randomizzati e controllati sull'uso di questo dispositivo, testando su 28 pazienti l'efficacia della colla di fibrina per ridurre le perdite aeree postoperatorie in seguito a lobectomia polmonare.

Due millilitri di fibrin glue sono stati applicati con un sistema a doppia siringa e spruzzati su ogni superficie parenchimale polmonare suturata.

I pazienti trattati con colla di fibrina (14 pazienti) hanno mostrato una durata delle perdite aeree di circa  $2,3 \pm 3,7$  giorni; la durata di mantenimento dei drenaggi toracici e la degenza ospedaliera sono risultati nel gruppo trattato: rispettivamente  $6 \pm 4,1$  vs  $5,9 \pm 3,9$  giorni e  $9,8 \pm 3,1$  vs  $11,5 \pm 3,9$  giorni.

I risultati ottenuti non permettono certo di consigliare un uso routinario della colla fibrinica nel ridurre le perdite aeree ma, come già accennato in precedenza, la letteratura è assai nutrita ed è possibile citare numerosi trial in grado di dimostrare l'efficacia del fibrin glue.

Come già analizzato in precedenza, i sigillanti fibrinici convenzionali utilizzano composti preparati da pool di plasma umano (trombina, fibrinogeno) e, qualche volta, di derivazione animale (trombina o aprotinina bovina). Questi portano ad un potenziale rischio di trasmissione di infezioni (HBV, HCV, HIV-1, CJD, BSE) e aumentano la possibilità di reazioni immunologiche.

Da ciò è sorta la necessità di creare composti di tipo autologo.

Dal trial condotto da Kjaergard nel 2000 [Kjaergard, Pedersen, Krasnik, Weis-Fogh, Fleron, e Griffin, 2000] si evince che sigillanti di fibrina sono in grado di ridurre

piccole perdite aeree polmonari, se correttamente applicati con un sistema spray su una superficie polmonare asciutta e senza sanguinamento al momento dell'applicazione.

Però un intervento su un paziente con perdite aeree maggiori non può essere trattato solo con sigillanti. L'autore sottolinea infatti il ruolo fondamentale del chirurgo nel ridurre ogni possibile complicanza mediante l'utilizzo di suture meccaniche, elettrocoagulatori e un'attenta dissezioni dei vari piani.

### *Sigillanti vari*

Nel corso degli anni molti chirurghi hanno sentito l'esigenza di trovare nuovi materiali che potessero sostituire la colla fibrinica, capaci di ottenere un miglior controllo sulle perdite aeree al termine di un chirurgia maggiore a livello polmonare.

Ne risulta un'ampia letteratura, in cui vengono testati dispositivi qualitativamente diversi, al fine di verificarne la reale efficacia.

### *Glubran®*

E' una colla per uso cutaneo, pronta all'uso, sterile, a base di cianoacrilato. A contatto con i tessuti polimerizza rapidamente creando una sottile pellicola impermeabile, elastica e dall'elevata resistenza tensile in modo da garantire una solida adesione ai tessuti.

Nello studio di Petter-Puchner del 2010, 26 conigli bianchi sono stati randomizzati in tre gruppi. In tutti i gruppi, il sigillante di fibrina (Tisseel) è stato utilizzato come controllo e il cianoacrilato (Glubran) come trattamento. Il sito chirurgico è stato valutato macroscopicamente e un'indagine istologica è stata eseguita in tutti gli animali.

In termini di tenuta, FS e CA hanno dimostrato risultati sovrapponibili nei vari campioni.

Dopo 14 giorni sono stati trovati residui di Glubran, mentre il sigillante di fibrina era stato completamente degradato; all'esame istologico il sigillante di cianoacrilato ha mostrato una risposta infiammatoria pronunciata non visibile nel gruppo controllo.

Quindi anche se l'effetto di tenuta ermetica è stato altrettanto soddisfacente, i risultati sottolineano che sigillanti di fibrina sono preferibili al Glubran in virtù della superiore biocompatibilità e degradabilità.

Anche per quanto riguarda Glubran 2, sigillante di cianoacrilato somministrato tramite spray, non sono state evidenziate caratteristiche significativamente migliori rispetto ai sigillanti standard utilizzati.

I risultati ottenuti nello studio di Davoli et al. del 2009 infatti non consentono di supportare un utilizzo esteso di Glubran 2 per minimizzare le perdite aree dopo resezione polmonare.

### *Idrogel*

Macchiarini et al. nel 1999 hanno investigato l'effetto dei sigillanti nella riduzione delle perdite aeree dopo resezione polmonare.

In un campione di 15 maiali sottoposti a lobectomia polmonare superiore sinistra, le scissure tra i lobi sono state divise con una suturatrice meccanica lineare (TA 55) e l'apporto vascolare legato, in modo da poter dividere successivamente anche il bronco.

A seconda del gruppo di studio, il bronco è stato diviso con una cucitrice meccanica 30 mm (gruppi 1 e 2) o inciso approssimativamente a circa 4 mm dall'origine del lobare (gruppo 3).

Gli animali del Gruppo 1 non hanno ricevuto alcun trattamento supplementare.

Nel Gruppo 2 gli animali hanno ricevuto circa 2-3 ml di sigillante idrogel applicato e

polimerizzato sopra la linea di sutura.

Nel Gruppo 3 invece non sono state utilizzate né suture manuali né suturatrici meccaniche e i campioni si presentavano con 4-5 mm di moncone bronchiale aperto, sul quale sono stati applicati 2-3 mL di sigillante idrogel.

Tutte le chiusure bronchiali sono state testate a 40 cm H<sub>2</sub>O di pressione d'insufflazione.

Il polmone è stato poi immerso in soluzione salina per verificare la presenza o l'assenza di perdite aeree, permettendo di creare una classificazione successivamente ripresa da molti autori.

Le perdite aeree sono state classificate come:

- grado 0 (nessuna perdita)
- grado 1 (bolle numerabili)
- grado 2 (flusso di bolle)
- grado 3 (bolle coalescenti)

Perdite aeree di grado 3 hanno richiesto un intervento ulteriore con sutura o cucitrice per chiudere la falla o almeno ridurne il grado. Il sigillante valutato nello studio di Macchiarini è totalmente sintetico e aderisce bene ai tessuti applicati.

L'idrogel è polimerizzato in situ grazie a due componenti, un primer e un sigillante, capaci di formare un rivestimento altamente aderente su qualsiasi spessore desiderato di tessuto: viene utilizzato per fornire una buona aderenza al tessuto (strato primer) e possiede buone proprietà meccaniche (strato sigillante) per sigillare la perdita e mantenere la tenuta durante il movimento del polmone.

In fase preclinica, è risultato in grado di aderire 4 volte di più e di resistere a pressioni volte maggiori rispetto ai materiali di riferimento.

Endoscopicamente a livello del moncone bronchiale gli autori hanno osservato apposizione mucosale senza evidenza di fistole nel gruppo 1 e nel gruppo 2. Nel gruppo 3 invece fino alla quinta giornata era presente il semplice sigillante; formazione di neomucosa con completa ristabilizzazione della continuità muscolare è stata evidenziata al 42° giorno.

Al controllo istologico, il gruppo 1 e 2 hanno mostrato un'unione fibrosa delle pareti bronchiali e una guarigione della mucosa, senza grosse differenze nel grado d'infiammazione o nella qualità del moncone bronchiale.

Nel gruppo 3 sopra il sigillante era presente un processo cicatriziale fibroso che coinvolgeva sia il bronco sia la superficie pleurica; Il sigillante era ancora presente dopo 6 settimane e l'interfaccia con il tessuto ha evidenziato cellule macrofagiche sparse in strati di tessuto fibrovascolare, in assenza di cellule giganti, polimorfonucleati e linfociti.

Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento e quelli di controllo.

Solo 1 paziente (8%) nel gruppo di trattamento e 2 pazienti (18%) nel gruppo di controllo non hanno avuto perdite d'aria.

Le perdite aeree dalle linee di sutura con stapler (43%) sono state osservate meno frequentemente rispetto alle perdite sulle suture semplici (60%) e alle perdite sulle dissezioni.

La durata dell'intervento, escluso il tempo di applicazione del sigillante, non è risultato significativamente diverso tra il trattamento e il gruppo di controllo ( $142 \pm 13$  minuti contro  $114 \pm 11$  minuti).

Perdite intraoperatorie sono state sigillate nel 100% dei pazienti del gruppo trattamento contro il 18% dei pazienti del gruppo controllo.

Il monitoraggio post-operatorio dei drenaggi ha rivelato che il 77% ( $n = 10$ ) dei pazienti del gruppo trattamento non ha avuto perdite aeree fino alla rimozione del tubo toracico contro il 9% ( $n = 1$ ) dei pazienti del gruppo controllo.

Questi risultati non si associano, però, a diminuzione statisticamente significativa del tempo di mantenimento dei drenaggi toracici e della degenza ospedaliera.

Durante follow-up a lungo termine non sono state segnalate reazioni avverse di tipo radiologico, clinico o biologico.

In questo studio il sigillante sintetico si è rivelato totalmente efficace nell'eliminare le

perdite aeree intraoperatorie, facile da usare e applicare in tutte le aree anatomiche, senza creare reazioni visibili nell'ospite.

Durante l'intervento il materiale è rimasto ben aderente, in grado di eliminare tutte le perdite d'aria sul tessuto polmonare normale e malato.

Dopo l'operazione, la percentuale di pazienti senza perdite libere d'aria era significativamente più alta nel gruppo di trattamento, suggerendo come il sigillante abbia mantenuto le sue proprietà adesive nel tempo.

### *PleuraSeal™*

PleuraSeal™ è un sigillante polmonare di nuova generazione, facile da preparare, al 100% sintetico; forma un gel riassorbibile blu che si espande con l'insufflazione polmonare ed è risultato cinque volte più aderente rispetto alla colla fibrinica.

È composto da due componenti liquide che, una volta unite, formano un reticolato cambiando la propria morfologia in pochi secondi fino a diventare un idrogel solido.

Questo idrogel è stato testato nello studio effettuato nel 2010 da Dango et al. per valutare l'outcome postoperatorio, la sicurezza e l'efficacia come sigillante per le perdite alveolari dopo resezione polmonare.

Tutti i pazienti sono stati dimessi dall'ospedale e hanno completato il follow-up senza nessun tipo di complicanza.

La durata della degenza ospedaliera è stata di 9,9 giorni nel gruppo trattato con PleuraSeal rispetto ai 11,7 giorni del gruppo controllo.

Alla fine dell'intervento chirurgico tutti i pazienti trattati con sigillante sintetico PleuraSeal (100%) non hanno presentato perdite aeree rispetto allo 0% dei casi controllo.

Il drenaggio toracico è stato rimosso significativamente prima nei pazienti trattati: dopo 2.1 giorni rispetto a 3.9 giorni dei controlli.

Lo studio dimostra un'efficacia superiore del sigillante testato (PleuraSeal) rispetto ai

trattamenti chirurgici standard nella gestione delle perdite aeree in seguito a resezione polmonare.

### *BioglueR*

Il BioglueR è un adesivo chirurgico bi-componente costituito da albumina bovina purificata (BSA) e glutaraldeide. Le molecole di glutaraldeide legano in modo covalente (legame) le molecole di BSA tra loro e alle proteine del tessuto riparando il sito durante l'applicazione, creando un sigillo meccanico flessibile indipendente dalla cascata coagulativa del corpo umano.

Uno studio prospettico, randomizzato e controllato, in doppio cieco è stato condotto da Tansley et al. nel 2006, stratificando i pazienti a secondo della gravità delle perdite aeree post operatorie che non potevano essere controllate dalle tecniche chirurgiche convenzionali. 52 pazienti sono stati assegnati a un gruppo di controllo (solo trattamento chirurgico) o ad un gruppo d'intervento (trattamento chirurgico e BioGlue): durata delle perdite aeree, drenaggi intercostali e durata della degenza sono stati utilizzati come end-point primari dello studio.

A favore del BioGlue sono stati osservati una minore durata media di perdite d'aria, di mantenimento del drenaggio toracico intercostale, e della permanenza in ospedale. I risultati hanno dimostrato un chiaro vantaggio nell'uso intraoperatorio di BioGlue nel ridurre le perdite aeree postoperatorie, la durata dei drenaggi toracici e la degenza dopo toracotomia.

Tutte queste misure di outcome primario dimostrano significatività statistica costantemente a favore del dispositivo usato.

Gli effetti benefici del BioGlue sono già visibili al momento della somministrazione intraoperatoria, visto che la maggiore percentuale di pazienti trattati non mostra perdite aeree rispetto ai casi controllo.



Inoltre, le perdite d'aria evidenziate nei pazienti trattati con BioGlue si sono arrestate molto più velocemente rispetto al ritmo visto nei controlli.

I benefici clinici si sono tradotti in una minore durata del mantenimento dei drenaggi intercostali con una riduzione della degenza di circa 1 giorno ciascuno.

Lo studio suggerisce, quindi, che l'uso sistematico del BioGlue nel trattamento delle perdite aeree postoperatorie dopo procedure chirurgiche toraciche può essere giustificata per la permanenza di perdite aeree, dopo che tutte le altre misure terapeutiche abbiano fallito.

BioGlue è inoltre stato comparato con VivoStat nel 2010 da Belcher et al. in uno studio randomizzato, controllato, in singolo cieco su 102 pazienti.

Obiettivi primari erano la durata delle perdite d'aria, il tempo per la rimozione del drenaggio intercostale e la durata della degenza ospedaliera.

Obiettivi secondari erano legati invece alle complicanze postoperatorie.

La durata media delle perdite aeree è risultata di 3 giorni nei pazienti trattati con Bioglue rispetto ai 2 del gruppo Vivostat.

Il tempo di rimozione dei drenaggi intercostali è stato di 5 giorni sia nel gruppo BioGlue sia nel gruppo Vivostat.

È stata osservata una degenza media di 8 giorni contro 7 giorni rispettivamente per il BioGlue rispetto ai pazienti trattati con Vivostat.

### *CoSeal®*

Il CosealR è un idrogel sintetico con azione sigillante, composto da due polietilenglicoli (PEG) sintetici (una soluzione diluita di cloruro di idrogeno ed una soluzione di fosfato di sodio /carbonato di sodio).

Questa struttura polimerica in spray è indicata come tecnica adiuvante per sigillare le linee di sutura nella ricostruzione vascolare e per prevenire o ridurre l'incidenza, la gravità e l'estensione delle aderenze post-chirurgiche in pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca.

Il meccanismo di base del CoSeal e la rapida formazione di un idrogel biocompatibile in grado di aderire saldamente al tessuto e provvedere alla rapida chiusura del sito di perdita.

L'idrogel viene poi riassorbito dal corpo entro 30 giorni dall'applicazione.

Tan et al. nel 2011 hanno progettato uno studio controllato e randomizzato per valutare l'efficacia del CoSeal nella chiusura delle perdite aeree dopo resezione del parenchima polmonare.

Nel gruppo trattato con CoSeal, le perdite aeree si sono arrestate alla prima applicazione in 33/58 (57%) pazienti. Dopo la seconda applicazione di CoSeal in 15/23 casi sono state evidenziate perdite aeree persistenti.

A 24 ore, non c'era alcuna differenza per quanto riguarda le perdite d'aria tra i due gruppi: I risultati finali hanno evidenziato un intervallo di tempo superiore per la cessazione delle perdite d'aria, un tempo maggiore per la rimozione dei drenaggi toracici (4 vs 3 giorni) e un aumento della durata dell'ospedalizzazione (7 vs 6 giorni) tra i pazienti trattati con CoSealR dopo resezione polmonare.

### *TachoSil®*

TachoSilR e un patch per uso chirurgico che consente di ottenere rapidamente l'emostasi e la tenuta di un tessuto; e composto da un cerotto di spugna rivestito da uno strato secco di fattori coagulativi, fibrinogeno e di trombina di origine umana.

Nel 2009 e stato utilizzato da Rena et al. in un trial sulla gestione delle perdite aeree in pazienti con scissure incomplete e broncopneumopatie ostruttive croniche.

Nel gruppo trattato con TachoSil (gruppo ET), dopo il completamento delle scissure con elettrocoagulazione e legature, le perdite aeree sono state valutate immergendo in soluzione salina il polmone insufflato e classificate seguendo la scala Macchiarini: 0 (nessuna perdita), 1 (bolle singola), 2 (flusso di bolle), 3 (bolle coalescenti).

E stato applicato un patch sterile di collagene rivestito con fibrinogeno e trombina umana, pronto all'uso e completamente riassorbibile (TachoSilR).

Nel gruppo di controllo (ST) i lobi polmonari sono, invece, stati separati secondo procedura di routine.

I due gruppi erano assolutamente simili per quanto concerne sesso, età, esposizione al fumo, funzionalità polmonare preoperatoria, lunghezza delle scissure e durata dell'intervento.

Perdite aeree persistenti ( $> 7$  giorni dopo l'intervento) sono state registrate solo in 1 su 30 pazienti del gruppo di ET rispetto ai 8 su 30 pazienti nel gruppo ST.

Inoltre la durata di mantenimento dei drenaggi toracici e dell'ospedalizzazione è risultata decisamente minore nel gruppo ET.

I risultati dello studio hanno dimostrato, quindi, che l'applicazione di TachoSil dopo dissezione smussa ed elettrocoagulazione delle scissure incomplete, durante l'esecuzione di lobectomia superiore nei pazienti con BPCO, è in grado di ridurre significativamente l'insorgenza post-operatoria e la durata delle perdite aeree, rispetto alle normali procedure; di conseguenza questo si riflette in una minore durata dei tubi di drenaggio, con ridotta incidenza di co-morbilità postoperatoria e durata dell'ospedalizzazione.

I sigillanti chirurgici hanno sicuramente un effetto benefico nel ridurre le perdite aeree postoperatorie, ma l'uso sistematico di sigillanti nella pratica clinica non sembra ancora essere raccomandato.

La sostanza sigillante ideale è quella che possiede numerose proprietà tra cui la possibilità di aderire al tessuto polmonare, in modo da evitare perdite d'aria prolungate e permettere una diminuzione della degenza in ospedale.

Dovrebbe avere una buona biocompatibilità, senza provocare alcuna lesione tissutale o alterare il processo di guarigione. Dovrebbe essere biodegradabile, senza alcun rischio di trasmissione infettiva e non dovrebbe stimolare la formazione di aderenze che renderebbero difficile qualsiasi re-intervento. Infine dovrebbe essere facile da usare.

Test in vitro hanno dimostrato che cianoacrilato (es. *Glubran*) ha probabilmente la maggiore forza adesiva, tuttavia non è biologico e non è assorbibile; costituisce una barriera impenetrabile, rigida e senza elasticità.

Nei vari trial effettuati non ha dimostrato capacità statisticamente significative nel diminuire le perdite aeree postoperatorie per cui un suo utilizzo non dovrebbe essere incoraggiato, almeno in chirurgia polmonare.

A differenza del *TachoSil*, risultati di diversi studi sull'utilizzo del *CoSeal* hanno evidenziato un tempo maggiore per la cessazione delle perdite d'aria, per la rimozione dei drenaggi toracici e un aumento della durata dell'ospedalizzazione, sconsigliando quindi l'utilizzo di questo sigillante in chirurgia toracica.

Il sigillante più utilizzato e testato in chirurgia rimane quindi la colla di fibrina (*fibrin glue*).

Numerose pubblicazioni riportano l'efficacia della colla di fibrina nel prevenire o ridurre le perdite aeree in seguito a interventi sul parenchima polmonare, quando è sistematicamente usata.

Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici non sono randomizzati e coinvolgono gruppi eterogenei di pazienti.

Inoltre preparati di colla di fibrina provenienti da molteplici donatori sollevano il problema di possibili trasmissioni virali, senza tralasciare i casi di reazione anafilattica già descritti.

Per questo sono state sviluppate tecniche di preparazione autologa per ottenere colla di fibrina da un singolo donatore al fine di ridurre il rischio di contaminazione virale, ma d'altra parte è anche stato dimostrato che preparati industriali siano più efficaci grazie alla maggiore concentrazione di fibrinogeno.

L'utilizzo del fibrin glue ha permesso di ridurre con significatività statistica l'incidenza delle perdite aeree, la durata media delle perdite, il tempo medio di rimozione del tubo toracico e l'incidenza di perdite aeree prolungate.

Gran parte di questi studi però presenta normalmente una coorte di pazienti esigua che non consente conclusioni definitive; questo implica per la ricerca futura la

necessita di più grandi studi clinici randomizzati controllati con criteri omogenei sul tipo di sigillante, metodo di formazione sigillante e selezione dei pazienti al fine di produrre dati attendibili.

## ***Obiettivo dello Studio***

Scopo del progetto è stabilire se un'attenta prevenzione chirurgica (sezione quanto più possibile anatomica delle scissure mediante suture meccaniche) e l'ausilio di sigillanti sempre più efficaci possano ridurre e quasi azzerare le perdite aeree, con conseguente minore morbilità e minore durata del tempo medio di degenza postoperatoria.

Dal novembre 2011 al Settembre 2014 sono stati reclutati 143 pazienti sottoposti ad intervento di resezione polmonare maggiore. 93M e 50F. Età  $60 \pm 2,1$  (range 39 – 80). 84 lobectomie e 59 wedge resection. FEV1 %  $67 \pm 16,2$ . Sono state effettuate 90 toracotomie e 53 videotoracoscopie. 79 per carcinoma polmonare non a piccole cellule; 32 wedge resection per metastasi polmonari; 27 resezioni polmonari per PNX recidivante; 5 riduzione di volume polmonare per enfisema.

In tutte le suture polmonari sono state utilizzate in modo standard suture meccaniche con triple file di punti.

In tutti questi interventi chirurgici sono stati applicati presidi sigillanti: TachoSil 45%, Quixil 25%, Evicel 30%, adattando secondo dei casi, del tipo di intervento e alla localizzazione della perdita aerea (intrascissurale, linea di sutura, parenchima polmonare).

Le perdite aeree sono state monitorate per quantità e durata in giorni mediante sistemi con valvola ad acqua e nell'ultimo anno mediante sistema di drenaggio digitale (Medela).

Perdite aeree postoperatorie ( $2,01 \pm 1,96$ ). Durata dei drenaggi ( $3,59 \pm 1,89$ ). Degenza media ( $5,87 \pm 1,07$ ).

I risultati, confrontati con la nostra esperienza degli anni precedenti e con quelli presenti in letteratura, appaiono soddisfacenti ed evidenziano che un'attenta prevenzione chirurgica (resezione anatomica, utilizzo di suturatrici meccaniche), l'utilizzo di sigillanti: Tachosil per le perdite aeree parenchimali di superficie e Quixil ed Evicel per le linee di sutura e le scissure, hanno ottimizzato ulteriormente i risultati e ci hanno permesso di ridurre significativamente le perdite aeree con netto miglioramento dei tassi di morbidità e delle giornate di degenza media post operatoria.

## ***Discussione***

Perdite aeree prolungate (PAL) in seguito ad un intervento chirurgico polmonare maggiore sono ancora un'evenienza frequente che può allungare la degenza ospedaliera e incrementare i costi sanitari. PAL sono definite come la perdita d'aria da parte del tessuto polmonare residuo dopo la quarta, la quinta, la settima o la decima giornata, a seconda delle varie classificazioni.

L'incidenza, che si aggira intorno al 3-26% [Abolhoda, Liu, Brooks, e Burt, 1998], è stata riportata da numerosi studi in una popolazione eterogenea di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per patologie polmonari benigne e maligne.

Considerando che la resezione anatomica radicale polmonare rimane tutt'oggi il cardine della terapia per il tumore non a piccole cellule, lo sviluppo di perdite aeree è una complicanza comune che il chirurgo toracico si trova a dover affrontare ogni giorno.

La persistenza di perdite aeree parenchimali e di spazio pleurico residuo può promuovere lo sviluppo di numerose gravi complicanze: provoca un aumento del tempo di mantenimento di drenaggio pleurico, associato a dolore e immobilizzazione, incrementa il rischio di sviluppo di pneumotorace, di infezioni, di fistole broncopleuriche e, conseguentemente, un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione.

Sono stati descritti fattori di rischio multipli, ma predire quali pazienti svilupperanno PAL rimane ancora arduo. Determinare la prevalenza delle perdite aeree, identificarne i fattori di rischio, caratterizzare la loro durata e valutarne l'importanza clinica, potrebbe portare ad approcci più selettivi, capaci di diminuire l'occorrenza delle complicanze.

Per individuare i fattori che possano predire il rischio di PAL, sono state eseguite svariate analisi di alcune variabili: dalla letteratura emergono collegamenti fondamentali tra alcune variabili preoperatorie e lo sviluppo di perdite aeree prolungate nel post-operatorio.

Età superiore a 65 anni, il sesso maschile, presenza di aderenze pleuriche, bassi livelli preoperatori di FEV1 e DLCO, le resezioni polmonari superiori con linfadenectomia ilomediastinica, diabete mellito, BMI e lo stato nutrizionale sono tutte quante condizioni particolarmente associate ad un aumento delle perdite aeree e quindi alle morbidità conseguenti.

I contributi accademici sembrano promuovere lo sviluppo di nuove pratiche intraoperatorie e postoperatorie di gestione del problema in grado di minimizzare l'outcome negativo, specialmente su una coorte di pazienti affetti da comorbidità già particolarmente diffuse nella popolazione generale.

Un'analisi dei fattori di rischio predittivi lo sviluppo di PAL non può però esaurire l'intera trattazione della problematica. In questo contesto infatti diventa particolarmente interessante studiare le metodiche utilizzate oggi per diminuire il verificarsi di questa complicanza.

Il dibattito riguardante l'opportunità di utilizzare nuove tecniche intraoperatorie per minimizzare le perdite aeree dopo chirurgia polmonare è diventato nel corso degli anni sempre più acceso: la letteratura accademica analizza questa tematica da parecchio tempo, così che il materiale a disposizione risulta particolarmente numeroso.

Gli studi condotti da Nomori [2003], Gomez-Caro [2007], Ng [2010], Refai [2011] sembrano tutti promuovere l'uso della tecnica intraoperatoria chiamata "fissureless",

che permette di ovviare il problema delle scissure incomplete o addirittura fuse, mediante l'utilizzo di suturatrici meccaniche.

Rispetto ai metodi tradizionali, la tecnica "fissureless" ha dimostrato notevoli vantaggi, sia in termini di diminuzione delle perdite aeree, sia per quanto riguarda la durata della degenza ospedaliera.

Se da un lato è ormai confermato che le stapler forniscano un'emostasi affidabile, dall'altro non sempre riescono ad ottenere una chiusura ermetica tale da impedire delle perdite aeree; il rafforzamento (buttress) delle suturatrici con vari materiali è ormai una strategia utilizzata con lo scopo di diminuire e, forse, eliminare quest'inconveniente.

È stato inoltre calcolato che il costo aggiuntivo del rinforzo della linea di sutura è compensato dall'efficacia nel ridurre le perdite d'aria e conseguentemente dalla riduzione della durata del ricovero.

Diversi materiali sono stati proposti per il rinforzo delle linee di sutura, nonostante non ci sia ancora un'evidenza di un chiaro vantaggio di un dispositivo rispetto agli altri.

I due materiali più comunemente usati per questo rafforzamento sono il pericardio bovino e il politetrafluoroetilene espanso (ePTFE): hanno caratteristiche simili, entrambi sono inerti e non biologici e soprattutto non sono stati segnalati aumenti del rischio di infezione pur essendo materiali estranei.

Hazelrigg [1997], Vaughn [1998], Stammberger [2000], Murray [2002], Rathinam [2009] hanno condotto studi clinico-sperimentali cardiaci nella valutazione dell'efficacia dei dispositivi di rafforzamento delle suturatrici meccaniche.

Nei diversi gruppi di trattamento, la durata media delle perdite aeree è risultata minore rispetto ai gruppi di controllo.

Anche per quanto riguarda i tempi di mantenimento dei drenaggi toracici i pazienti trattati hanno mostrato tempi significativamente più brevi.



Tutti i risultati della letteratura indagata sembrano raccomandare l'uso routinario di questi dispositivi di rafforzamento delle linee di sutura, in modo particolare sui pazienti considerati a rischio di perdite d'aria post-operatorie.

Tutte le resezioni polmonari che richiedono dei tagli lungo il parenchima polmonare per liberare le scissure e i vari piani interlobari possono provocare potenziali perdite d'aria.

Queste si sigillano più rapidamente quando il danno parenchimale a livello della pleura viscerale è portato direttamente in apposizione alla pleura parietale, affinché la superficie del polmone venga "tappata" dal contatto stesso con la pleura parietale.

Nei pazienti sottoposti a resezione polmonare, e specialmente a lobectomia superiore con sviluppo di un ampio spazio aereo pleurico residuo, le due superfici pleuriche non si giustappongono. Ciò porta spesso a frustranti perdite aeree prolungate con aumento della morbidità e della durata dell'ospedalizzazione.

Per ovviare a questo problema è stata proposta la tecnica del tendaggio pleurico (pleural tenting): quando la pleura viscerale non si appoggia alla pleura parietale, quest'ultima può essere spostata giù verso il polmone per riapprossimare le due superfici e sigillare le perdite aeree, obliterando quindi lo spazio residuo intrapleurico.

I risultati dei primi studi effettuati da Robinson [1998], successivamente confermati da Okur [2001] e Brunelli [2002], sembrano incoraggiare l'uso routinario del pleural tent durante resezioni polmonari maggiori in pazienti a rischio, ogni qualvolta ciò sia tecnicamente possibile.

Il tendaggio pleurico risulta essere inoltre una procedura semplice, molto veloce da eseguire, e, da quanto appare in questi studi, non associata ad alcuna morbosità.

Una corretta gestione delle perdite aeree però non si basa soltanto sulle tecniche chirurgiche da riprodurre in sala operatoria. Esistono altre metodiche alternative, come ad esempio l'utilizzo di sigillanti chirurgici.

Per l'uso sul tessuto polmonare, il sigillante ideale dovrebbe essere in grado di adattarsi alla particolare superficie dell'organo e quindi essere elastico in modo da

consentire la riespansione parenchimale. Dovrebbe avere una buona biocompatibilità, senza provocare alcuna lesione tissutale o alterare il processo di guarigione. Dovrebbe essere biodegradabile, senza alcun rischio di trasmissione infettiva ed infine dovrebbe essere facile da usare.

I trial clinico-sperimentali sull'argomento citano una vastissima gamma di sigillanti chirurgici: Belda-Sanchis [2010] ha pubblicato una review, confrontando l'efficacia dei dispositivi maggiormente utilizzati.

Test in vitro hanno dimostrato che cianoacrilato (es. GlubranR) ha probabilmente la maggiore forza adesiva, tuttavia non è biologico e non è assorbibile; inoltre, costituisce una barriera impenetrabile, rigida e senza elasticità. Pertanto un suo utilizzo non dovrebbe essere incoraggiato, almeno in chirurgia polmonare.

A differenza del TachoSilR che ha dimostrato risultati accettabili, i diversi studi effettuati sul CoSealR hanno evidenziato un tempo maggiore per la cessazione delle perdite d'aria, per la rimozione dei drenaggi toracici e un aumento della durata dell'ospedalizzazione, sconsigliando quindi l'utilizzo di questo dispositivo in chirurgia toracica.

Il sigillante più utilizzato e testato in chirurgia rimane quindi la colla di fibrina (fibrin glue).

Numerose pubblicazioni ne riportano l'efficacia nel prevenire o ridurre le perdite aeree in seguito a interventi sul parenchima polmonare, quando è sistematicamente usata.

Sigillanti fibrinici convenzionali utilizzano composti preparati da pool di plasma umano (trombina, fibrinogeno); qualche volta hanno derivazione animale (trombina o aprotinina bovina), portando ad un potenziale rischio di trasmissione di infezioni (HBV, HCV, HIV-1, CJD, BSE) ed aumentando la possibilità di reazioni immunologiche.

Da ciò è sorta la necessità di creare composti di tipo autologo (es. VivostatR) ma d'altra parte è anche stato dimostrato che preparati industriali siano più efficaci grazie alla maggiore concentrazione di fibrinogeno.

Negli ultimi anni è stata proposta da diversi Centri la pleurodesi con sangue autologo (blood patch) come una tecnica efficace, poco costosa, di pronto impiego e ben tollerata per il trattamento delle PAL. Il blood patch agisce probabilmente mediante due meccanismi: un effetto diretto sulla perdita d'aria grazie alla formazione di coaguli e un effetto di pleurodesi che si verifica in seguito tramite irritazione della pleura e conseguente formazione di aderenze infiammatorie.

## **Bibliografia**

- 1) Abolhoda A, Liu D, Brooks A, Burt M. Prolonged air leak following radical upper lobectomy: an analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 1998; **113**: 1507-10.
- 2) Varela G, Jiménez MF, Novoa N, Aranda JL. Estimating hospital costs attributable to prolonged air leak in pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**: 329-33.
- 3) Brunelli A, Monteverde M, Borri A, et al. Predictors of prolonged air leak after pulmonary lobectomy. *Ann Thoracic Surg* 2004; **77**: 1205-10.
- 4) Cerfolio RJ, Bass CS, Pask AH, Kartholi CR. Predictors and treatment of persistent air leaks. *Ann Thorac Surg* 2002; **73**: 1727-30.
- 5) Gómez-Caro A, Calvo MJ, Lanzas JT, et al. The approach of fused fissures with fissureless technique decreases the incidence of persistent air leak after lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*

2007; **31**: 203-8.

6) Refai M, Brunelli A, Salati M, et al. Efficacy of anterior fissureless technique for right upper

lobectomies: a case-matched analysis. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2011; **39**: 1043-6.

7) Montana M, Tabélé C, Curti C, et al. Organic glues or fibrin glues from pooled plasma: efficacy,

safety and potential as scaffold delivery systems. *J Pharm Pharm Sci* 2012; **15**: 124-40.

8) Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *Am J Surg* 2001; **182**: 1S-7S.

9) Manley K, Coonar A, Wells F, Scarci M. Blood patch for persistent air leak: a review of the current

literature. *Curr Opin Pulm Med* 2012; **18**: 333-8.

10) Roy S, Driggs J, Elgharably H, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via

inducing endothelial cell proliferation. *Wound Repair Regen* 2011; **19**: 753-66.

11) Anitua E, Andia I, Ardanza B, et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and

tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004; **91**: 4-15.

12) Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta*

*Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; **16**: 156-65.

13) Greppi N, Mazzucco L, Galetti G, et al. Treatment of recalcitrant ulcers with allogeneic platelet gel

from pooled platelets in aged hypomobile patients. *Biologicals* 2011; **39**: 73-80.

14) Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Borzini P. Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using

Plateltex. *Vox Sang* 2008; **94**: 202-8. 102

- 15) Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, et al. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors.  
Arthroscopy 2012; **28**: 429-39.
- 16) Parazzi V, Lazzari L, Rebulli P. Platelet gel from cord blood: a novel tool for tissue engineering.  
Platelets 2010; **21**: 549-54.
- 17) Borzini P, Mazzucco L, Giampaolo A, et al. Platelet gel - the italian way: a call for procedure standardization and quality control. Transfus Med 2006; **16**: 303-4.
- 18) Kastl S, Kotschenreuther U, Hille B, et al. Simplification of rat intubation on inclined metal plate.  
Adv Physiol Educ 2004; **28**: 29-32.
- 19) Belda-Sanchís J, Serra-Mitjans M, Iglesias Sentis M, Rami R. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; **20**: CD003051.
- 20) Wirz S, Dietrich M, Flanagan TC, et al. Influence of Platelet-derived growth factor-AB on tissue development in autologous platelet-rich plasma gels. Tissue Eng 2011; **17**: 1891-9.
- 21) Prasanna SJ, Gopalakrishnan D, Shankar SR, Vasandan AB. Pro-inflammatory cytokines, IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$ , influence immune properties of human bone marrow and Wharton jelly mesenchymal stem cells differentially. PLoS One 2010; **5**: e9016.
- 22) Brunetti ND, Munno I, Pellegrino PL, et al. Inflammatory cytokines imbalance in the very early phase of acute coronary syndrome: correlations with angiographic findings and in-hospital events.

Inflammation 2011; **34**: 58-66.

23) Kobayashi H, Sekine T, Nakamura T, Shimizu Y. In vivo evaluation of a new sealant material on a

rat lung air leak model. J Biomed Mater Res 2001; **58**: 658-65.